

# Наблюдение отдалённых результатов лечения ранних стероид-индуцированных нарушений углеводного обмена у больных тяжёлыми дерматозами

Левченко О. А.

*ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины», Харьков*

**Цель работы** – изучить отдаленные результаты лечения ранних нарушений углеводного обмена на фоне длительного лечения системными глюкокортикостероидами у больных тяжёлыми дерматозами. **Материалы и методы.** Было обследовано 90 пациентов, страдающих тяжёлыми дерматозами. Методами исследования нарушений углеводного обмена были определение уровня глюкозы натощак в крови и проведение орального глюкозотолерантного теста. Все пациенты были разделены на три группы. В качестве лечебного препарата использовался метформин. Контроль исследования в трех группах проводился через 1 месяц от начала лечения, контроль отдаленных результатов лечения – через 3 и 6 месяцев от момента назначения метформина. **Результаты и обсуждение.** При анализе ближайших и отдаленных результатов лечения в трех группах отмечалась нормализация уровня глюкозы натощак и при проведении орального глюкозотолерантного теста. **Выводы.** Метформин является эффективным терапевтическим средством для лечения и профилактики ранних нарушений углеводного обмена у пациентов с тяжёлыми дерматозами при длительной терапии глюкокортикостероидными гормонами и делает прием последних менее опасным.

**Ключевые слова:** нарушение углеводного обмена, тяжёлые дерматозы, глюкокортикостероидные гормоны, лечение, отдаленные результаты.

**Введение.** Ведущую роль в патогенезе тяжёлых дерматозов играют аутоиммунные процессы и воспаление, в связи с чем лечение данных заболеваний предусматривает использование иммуномодулирующих и противовоспалительных средств, наиболее эффективными из которых являются глюкокортикостероидные гормоны (ГКС). Помимо этого, выраженные антипролиферативный и сосудосуживающий эффекты также имеют принципиальное значение в патогенетически обоснованном лечении тяжёлых дерматозов. Однако длительный прием системных ГКС приводит к возникновению нежелательных системных эффектов, наиболее распространенным из которых является нарушение углеводного обмена. Клинические проявления нарушения углеводного обмена у больных при длительном приеме системных ГКС развиваются по типу нарушения гликемии натощак (НГН), нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) и сахарного диабета (СД) 2 типа.

Термин НТГ был введен в 1979 г. для идентификации пограничного состояния между СД2 и нормой. В 1985 г. термин НТГ был утверждён и введен в классификацию ВОЗ как отдельное со-

стояние нарушенного углеводного обмена [13]. Термин НГН в 1999 г. был введен в классификацию ВОЗ для идентификации лиц с уровнем гликемии выше нормального, но не достигающего величин, характерных для диабета [14].

НТГ и НГН объединены в понятие «преддиабет», что подчёркивает их неблагоприятную прогностическую направленность [1, 8]. Преддиабет определяется как промежуточное состояние между нормальным и характерным для СД гомеостазом глюкозы [5, 8, 11]. Установлено, что повышение риска сердечно-сосудистых осложнений наблюдается уже на преддиабетическом уровне гипергликемии, а постпрандиальная гипергликемия (уровень глюкозы плазмы крови после приема пищи) является самостоятельным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений и преждевременной смерти [2, 6, 7, 10]. Соответственно, в связи с вышесказанным, лечение должно проводиться уже на этапе НГН и НТГ, предотвращая развитие стероидного СД и осложнений гипергликемии. Это стало обоснованием для разработки лечебно-профилактического метода для предупреждения развития и лечения ГКС индуцированных

НТГ и НГН у больных тяжелыми дерматозами на базе отделения дерматологии ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины». Однако принципиальное значение при лечении больных тяжелыми дерматозами имеет возможность длительного, а иногда и пожизненного приема системных ГКС, в связи с чем на базе ГУ «ИДВНАМНУ» было проведено наблюдение отдаленных результатов лечения ранних стероид-индуцированных нарушений углеводного обмена у больных тяжелыми кожными заболеваниями.

**Цель работы** – изучить отдаленные результаты лечения ранних нарушений углеводного обмена на фоне длительного лечения системными ГКС у больных тяжелыми дерматозами.

**Материалы и методы.** Было обследовано 90 пациентов (44 мужчины и 46 женщин в возрасте от 25 до 69 лет), страдающих тяжелыми дерматозами, в том числе:

- вульгарной пузырчаткой – 28 пациентов;
- тяжелыми формами псориаза – 24;
- полиморфной экссудативной эритемой – 15;
- хронической экземой – 9;
- васкулитом – 7;
- герпетиформным дерматитом Дюринга – 6;
- рубцующим пемфигоидом – один пациент.

Пациенты принимали ГКС в дозе 5-60 мг в день в пересчете на преднизолон.

Для определения НГН проводился забор крови из пальца натошак. Нормальный уровень глюкозы в капиллярной крови составляет 3,6-5,55 ммоль/л. Для определения НТГ проводился оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ). В обследовании принимали участие только пациенты с нормальным уровнем глюкозы в сыворотке. Участники исследования принимали пищевой рацион с содержанием углеводов не более чем 250 г в день в течение трех дней (но не менее 1,75 г/кг веса). Проводился забор крови из пальца натошак (минимально 12 ч голодания). Пациенты также исключали прием алкоголя и интенсивные физические нагрузки за 24 ч до обследования. После этого им давался раствор глюкозы (75 г глюкозы, растворенной в 250 мл теплой воды), который они выпивали в течение 3-5 мин. Второй забор крови проводился через 120 мин. после приема раствора глюкозы (в течение этого времени пациенты спокойно сидели, исключался прием пищи, жидкости, курение).

**Интерпретация результатов ОГТТ:**

- нормальная толерантность к глюкозе характеризуется уровнем гликемии менее 8 ммоль/л

(менее 140 мг/дл) через 2 часа после приема раствора глюкозы;

- повышение концентрации глюкозы в плазме крови через 2 часа после приема раствора глюкозы, превышающее 7,8 ммоль/л (более 200 мг/дл), определяется как нарушенная толерантность к глюкозе [4, 12].

Все пациенты были разделены на 3 группы:

- первую группу составлял 31 человек с выявленной нарушенной гликемией натощак (средний показатель гликемии составлял 6,1 ммоль/л);
- вторую группу составляли 30 человек с выявленной нарушенной толерантностью к глюкозе (средний уровень гликемии после нагрузки глюкозой составлял 8,2 ммоль/л);
- третью группу составили 29 человека, у которых при обследовании не были выявлены нарушения углеводного обмена.

Пациенты первой и второй группы были пролечены препаратом метформин в дозе 500-2000 мг в день в зависимости от переносимости и эффективности препарата. Эффективность метформина оценивалась по результатам проведения ОГТТ и исследования гликемии натощак 1 раз в неделю. При отсутствии положительной динамики, дозу препарата увеличивали. Пациентам третьей группы метформин назначался с целью профилактики развития нарушений углеводного обмена в дозе 500 мг в день. Помимо этого все пациенты, находящиеся на лечении системными ГКС, придерживались диеты № 9 по Певзнеру.

Метформин – это пероральный гипогликемический препарат из группы бигуанидов; он является лекарственным средством первой линии в лечении сахарного диабета первого типа. Под действием метформина повышается чувствительность периферических тканей к инсулину. Препарат снижает продукцию глюкозы печенью за счет повышения чувствительности печени к инсулину, снижения глюконеогенеза и гликогенолиза, что приводит к уменьшению уровня глюкозы в крови. Кроме того, метформин обладает ангиопротекторной активностью, что очень полезно в случае коронарных сосудистых заболеваний [3, 4, 9].

Препарат назначался в период индукции ремиссии, т. е. в то время, когда больные получали максимальную дозу глюкокортикоидов и нарушения углеводного обмена были более ожидаемы.

Оценка эффективности лечения проводилась через 1 месяц от его начала. Согласно данным обследования, у всех пациентов отмечался нормальный уровень гликемии как натощак, так и

при проведении ОГТТ. После контрольного обследования, в связи с нормализацией показателей углеводного обмена прием метформина был отменен. Но поскольку больные продолжали получать поддерживающую терапию системными ГКС (как правило, в сниженной дозе), на следующем этапе исследования пациентам обеих групп через 3 и через 6 месяцев после прекращения приема метформина было вновь проведено обследование для выявления и НТГ и НГН с помощью ОГТТ и определения уровня глюкозы натощак в капиллярной крови соответственно.

**Результаты и их обсуждение.** У пациентов первой группы уровень глюкозы в крови натощак через 3 месяца от конца приема метформина составлял  $4,4 \pm 0,6$  ммоль/л, через 6 месяцев –  $4,2 \pm 0,5$  ммоль/л. При проведении ОГТТ через 3 месяца от конца приема метформина уровень глюкозы в крови составлял  $4,3 \pm 0,6$  ммоль/л, через 6 месяцев –  $4,8 \pm 0,4$  ммоль/л.

У пациентов второй группы уровень глюкозы в крови натощак через 3 месяца от конца приема метформина составлял  $4,8 \pm 0,5$  ммоль/л, через 6 месяцев –  $4,8 \pm 0,3$  ммоль/л. При проведении ОГТТ через 3 месяца от конца приема метформина уровень глюкозы в крови составлял  $4,9 \pm 0,41$  ммоль/л, через 6 месяцев –  $5,0 \pm 0,28$  ммоль/л.

У пациентов третьей группы уровень глюкозы в крови натощак через 3 месяца от конца приема метформина составлял  $4,7 \pm 0,3$  ммоль/л, через 6 месяцев –  $4,5 \pm 0,2$  ммоль/л. При проведении ОГТТ через 3 месяца от конца приема метформина уровень глюкозы в крови составлял  $4,4 \pm 0,4$  ммоль/л, через 6 месяцев –  $4,9 \pm 0,2$  ммоль/л (табл.1).

Отдаленные результаты проведенных исследований показали, что использование метформина в комплексной терапии пациентов с тяжелыми дерматозами при длительной терапии глюкокортикостероидами приводит к стойкой длительной нормализации уровня глюкозы в крови.

Таблица 1. Показатели углеводного обмена в динамике.

Группа	Через 3 месяца от конца приема метформина (ммоль/л)		Через 6 месяцев от конца приема метформина (ммоль/л)	
	Гликемия натощак	Гликемия через 120 мин. после нагрузки глюкозой (75 г)	Гликемия натощак	Гликемия через 120 мин. после нагрузки глюкозой (75 г)
1	$4,4 \pm 0,6$	$4,2 \pm 0,5$	$4,3 \pm 0,6$	$4,8 \pm 0,4$
2	$4,8 \pm 0,5$	$4,8 \pm 0,3$	$4,9 \pm 0,41$	$5,0 \pm 0,28$
3	$4,7 \pm 0,3$	$4,5 \pm 0,2$	$4,4 \pm 0,4$	$4,9 \pm 0,2$

### Выводы

1. Метформин является эффективным терапевтическим средством для лечения и профилактики ранних нарушений углеводного обмена у пациентов с тяжелыми дерматозами при длительной терапии глюкокортикостероидными гормонами.

2. Использованные методы обследования (забор капиллярной крови натощак с последующим определением уровня глюкозы в плазме и оральный глюкозотолерантный тест) являются доступными по цене и исполнению и могут ши-

роко применяться для диагностики нарушений углеводного обмена и контроля их терапии в каждодневной практике дерматолога.

3. Назначение метформина в период индукции ремиссии глюкокортикостероидами делает прием последних менее опасным, позволяет проводить лечение длительное время, что, в свою очередь, улучшает качество лечения дерматозов и иногда сохраняет жизнь пациентов (например, при вульгарной пузырчатке).

### ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. В. Эндокринология: учебник для мед. вузов. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 430 с.
2. Джеллингер П. Пострандиальная гипергликемия и сердечно-сосудистый риск // Сахарный диабет. – 2004. – № 23 (2). – С. 4–8.
3. Михальчишин Г. П. Метформин нового поколения: в чем преимущества? // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2009. – № 2 (20). – С. 50–52.
4. Поспелов Д. Л. Как правильно лечить сахарный диабет 2-го типа: простые принципы, спасающие пациентам жизнь // Український медичний часопис. – 2012. – № 2 (88). – С. 15–18.
5. Angelo J. Diabetes prevention: a review of current literature // Preventive Medicine. – 2005. – Vol. 5, No 5. – P. 250–259.
6. American Diabetes Association. Postprandial blood glucose // Diabetes Care. – 2001. – Vol. 24. – P. 775–778.

7. *Ceriello A.* Postprandial hyperglycemia and diabetes complications. It's time to treat? // *Diabetes*. – 2005. – Vol. 54, No 1. – P. 1–7.
8. *Diabetes Association.* Diabetes and classification of diabetes mellitus // *Diabetes care*. – 2004. – Vol. 27 (Suppl. 1). – P. S5–S10.
9. *Рекомендации Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета. Индивидуальный подход к ведению пациентов с гипергликемией на фоне сахарного диабета 2-го типа / S. Inzucchi, R. Bergnstaal, J. Buse et al. // Новости медицины и фармации. – 2012. – № 11 (421). – С. 91–107.*
10. *Saydah S. H., Loria C. M., Eberhardt M. S.* Sub-clinical states of glucose intolerance and risk of death in the U.S. // *Diabetes Care*. – 2001. – Vol. 24. – P. 447–453.
11. *Schianka G. P., Rossi A., Sainaghi P.* The significance of impaired fasting glucose versus impaired glucose tolerance. Importance of insulin secretion and resistance // *Diabetes Care*. – 2003. – Vol. 26. – P. 1333–1337.
12. *Turnbull F. M., Abaira C.* Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes // *Diabetologia*. – 2009. – Vol. 52, No 11. – P. 2288–2298.
13. *World Health Organization.* Diabetes Mellitus: Report of a study group. Technical Series Report No 727. – Geneva : WHO, 1985. – 113 p.
14. *World Health Organization.* Definition, diagnosis, and classification of Diabetes Mellitus and its complications. Part 1. Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. – Geneva : WHO, 1999. – 59 p.

## СПОСТЕРЕЖЕННЯ ВІДДАЛЕНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ РАННІХ СТЕРОЇД-ІНДУКОВАНИХ ПОРУШЕНЬ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА ТЯЖКІ ДЕРМАТОЗИ

Левченко О. О.

ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», Харків

**Мета роботи** – вивчити віддалені результати лікування ранніх порушень вуглеводного обміну на тлі тривалого лікування системними глюкокортикостероїдами у хворих на тяжкі дерматози. **Матеріали та методи.** Було обстежено 90 пацієнтів, які страждають на тяжкі дерматози. Методами дослідження порушень вуглеводного обміну були визначення рівня глюкози натще в крові і проведення орального глюкозотолерантного тесту. Усі пацієнти були розподілені на три групи. В якості лікувального препарату використовувався метформін. Контроль дослідження у трьох групах проводився через 1 місяць від початку лікування, контроль віддалених результатів лікування – через 3 і 6 місяців від моменту призначення метформіну. **Результати та обговорення.** При аналізі найближчих та віддалених результатів лікування у трьох групах відзначалася нормалізація рівня глюкози натще і при проведенні орального глюкозотолерантного тесту. **Висновки.** Метформін є ефективним терапевтичним засобом для лікування і профілактики ранніх порушень вуглеводного обміну у пацієнтів з тяжкими дерматозами при тривалій терапії глюкокортикостероїдними гормонами і робить прийом останніх менш небезпечним.

**Ключові слова:** порушення вуглеводного обміну, тяжкі дерматози, глюкокортикостероїдні гормони, лікування, віддалені результати.

## OBSERVATION OF REMOTE RESULTS OF TREATMENT OF EARLY STEROID-INDUCED DISORDERS OF CARBOHYDRATE METABOLISM IN PATIENTS WITH SEVERE DERMATOSES

Levchenko O. O.

"Institute of Dermatology and Venereology of NAMS of Ukraine" SE, Kharkiv

**Purpose** - to study the remote outcomes of early disorders of carbohydrate metabolism on a background of long-term treatment by systemic glucocorticosteroids of patients with severe dermatoses. **Materials and methods.** 90 patients with severe dermatoses were examined. Methods of investigation of carbohydrate metabolism disorders were the definition of the fasting glucose level in the blood and conducting of oral glucose tolerance test. All patients were divided into three groups. Metformin was used as a therapeutic medication. Control study was conducted in three groups every other month after starting treatment, the control of remote results of treatment – in 3 and 6 months beginning from the date of the metformin appointment. **Results and discussion.** In the analysis of the nearest and remote results of the treatment in three groups, normalization of fasting glucose and during the oral glucose tolerance test levels were showed. **Conclusions.** Metformin is an effective therapeutic remedy for the treatment and prevention of the early disorders of carbohydrate metabolism in patients with severe dermatoses during long-term therapy by glucocorticosteroid hormones and makes their use less dangerous.

**Keywords:** disorders of carbohydrate metabolism, severe dermatoses, glucocorticosteroid hormones, treatment, remote results of treatment

Левченко Ольга Александровна – врач-дерматовенеролог отделения дерматологии ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины», Харьков.  
e-mail: levchenko.o.o@yandex.ru.